

**Die Wirkung von Harnstoff auf die Hämodynamik
der isolierten in Normothermie perfundierten
Hundeniere unter Normalblut- und Urämieblut-
bedingungen**

von
Klaus Gölitz
aus
Augsburg

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554222_0048

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

**Die Wirkung von Harnstoff auf die Hämodynamik
der isolierten in Normothermie perfundierten
Hundeniere unter Normalblut- und Urämieblut-
bedingungen**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Klaus Gölitz

aus

Augsburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Bünte
Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 5. 1969

meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

I n h a l t

Einleitung (Seite 1)

METHODIK (Seite 2)

1. Tiermaterial
2. Operationsmethodik
3. Der Perfusionsapparat
4. Durchführung

ERGEBNISSE (Seite 7)

- I. Harnstoffuntersuchungen bei den Perfusionen mit Normalblut, dem in wechselnder Höhe Harnstoff zugesetzt wird.
 - A. Die Wirkung des Harnstoffspiegels in seiner Gesamtheit
 1. Der Flow
 2. Der vaskuläre Widerstand
 - a) PRU (=PW) im Verlauf der Blutspiegel
 - b) Der PRU im Verlauf der ganzen Normalblutperfusion mit Harnstoffzusatz
 - c) Die Veränderung des peripheren Widerstandes in der Zeiteinheit (% / min)
 - B. Besondere Reaktionen der Niere im Verlauf des eingestellten Harnstoffspiegels
 1. Sofortreaktion auf die Harnstoffgabe
 - a) Der Blutdruck
 - b) Der Flow
 - c) Der Widerstand
 2. Hämodynamik während der osmotischen Diurese im Verlauf der Harnstoffspiegel
 3. Die Hämodynamik in der Reboundphase während eines Spiegels
 - C. Die detaillierten Reaktionen eines Harnstoffspiegels im Zusammenhang mit seiner Gesamtwirkung einerseits und der allgemeinen Versuchshämodynamik andererseits
 1. Blutdruckabfall und PRU der Spiegel
 2. Blutdruckabfall und Widerstand in der gesamten Perfusion

II. Untersuchungen bei den Perfusionen mit Urämieblut, dem im Versuchsablauf Harnstoff zugesetzt wird.

A. Der Einfluß des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels in seiner Gesamtheit

1. Der Flow

2. Der vaskuläre Widerstand

a) PRU-Veränderung zwischen A und S (Anfangs- und Schlußpunkt der Spiegel)

b) Der Widerstand in der Urämieblutperfusion

c) Widerstandsänderung in der Zeiteinheit

B. Besondere Reaktionen der Niere im Verlauf der verschiedenen Harnstoff-Stickstoff-Spiegel

1. Sofortreaktion auf die Harnstoffgabe

a) Der Blutdruck

b) Der Flow

c) Der Widerstand

2. Hämodynamik und osmotische Diurese

3. Die Wirkung der Harnstoffspiegel beim Anschluß ans Perfusionssystem

C. Die detaillierten Reaktionen eines Harnstoffspiegels in Zusammenhang mit seiner Gesamtwirkung einerseits und der allgemeinen Versuchshämodynamik andererseits

1. Blutdruckabfall und PRU der Spiegel

2. Blutdruckabfall und PRU der Urämieblutperfusion

DISKUSSION (Seite 40)

1. Hämodynamik der Normalblut- und Urämieblutperfusionen

2. Die Harnstoffwirkungen im Normalblut und Urämieblut

3. Wirkungsmechanismus des Harnstoffs

4. Harnstoffwirkung und allgemeine Nierenhämodynamik

Zusammenfassung (Seite 51)

Literaturverzeichnis

E i n l e i t u n g

Die klinische Symptomatologie der Urämie ist bedingt durch die Auswirkungen des urämischen Blutes auf die verschiedensten Organsysteme. Für die Erscheinungen wird zum Teil die hohe Harnstoffkonzentration, zum Teil die Wirkung eines noch unbekannten Urämiegiftes (SARRE 33) verantwortlich gemacht. Dabei ist durchaus zu denken, daß die Niere über ihre zum Krankheitsbild der Urämie führende Funktionsuntüchtigkeit hinaus eine rückläufige, zusätzliche Schädigung durch das Urämieblut selbst erleiden kann. Dieser Frage näher zu kommen, war Ziel der vorliegenden Untersuchungen. Dabei erschien der Weg, gesunde Nieren mit dem Blut urämischer Hunde zu durchströmen, besonders Erfolg versprechend - und dieser Weg läßt sich nur über die isolierte Organperfusion beschreiten. Es wurden nun in einer ersten Versuchsreihe unter Normothermiebedingungen isolierte Hundenieren mit Normalblut durchströmt, in dem sehr hohe Harnstoffspiegel eingestellt wurden, um die pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs auf die Nierenhämodynamik erfassen zu können. In einem zweiten Arbeitsschritt sollte die Auswirkung des urämischen Blutes auf die Nierenhämodynamik untersucht werden. Dabei wurde das Urämieblut gedanklich in Harnstoff- und Nicht-Harnstoff-Bestandteile aufgeteilt. Durch Subtraktion der im ersten Arbeitsschritt bestimmten Eigenwirkung des Harnstoffs von der Gesamtwirkung des Urämieblutes soll die besondere Wirkung der Nicht-Harnstoff-Bestandteile deutlich werden. Dabei fand sich nun, wie eigentlich erwartet, eine besondere hämodynamische Gesetzmäßigkeit der Urämieblutperfusion, für die, anhand der vorliegenden Ergebnisse, der Harnstoff nicht verantwortlich gemacht werden kann. Die Frage, inwiefern sich einmal die Ergebnisse der unter besonderen hämodynamischen Ausnahmebedingungen ablaufenden isolierten Organperfusion und zum anderen die Reaktionsweisen der Hundeniere für allgemein gültige therapeutische Überlegungen auswerten lassen, muß allerdings Gegenstand anderer Überlegungen bleiben.

M E T H O D I K

1.) Tiermaterial

Für die Versuche wurden in der überwiegenden Zahl Bastardhunde, selten nur Rassehunde verwendet. Die Hunde waren durchschnittlich 22 kg schwer. Sie erschienen nach grober Schätzung frei von Allgemeinkrankheiten, waren jedoch manchmal voroperiert.

Wenn die Hunde die erste Nephrektomie überstanden hatten, wurde für spätere Versuche auch die 2. Niere exstirpiert.

2.) Operationsmethodik

Die Tiere wurden grundsätzlich zur Operation intubiert. Narkotisiert wurde mit Trapanal, dem Na-salz des Äthyl (-1-methyl-propyl-) malonyl-thioharnstoffs, relaxiert mit Lysthenon (dem Bis-cholinchlorid-succinat-dihydrat). Nach einem Paramedianschnitt wurde die Niere und ihr Hilus freipräpariert. Arterie, Vene und Ureter wurden im geeigneten Abstand abgeklemmt und nach rascher Durchtrennung sofort kanüliert und an einem Kanülen-Haltebügel befestigt.

o.) Der Perfusionsapparat

Der Aufbau unseres Perfusionssystems ist in der Abb. 1 übersichtlich dargestellt. Der Perfusionsdruck wurde durch eine Rollenpumpe erzeugt, die sich bei der extrakorporalen Dialyse bewährt hatte. Durch Veränderung ihrer Drehzahl konnten wir den Perfusionsdruck auf gleicher Höhe halten und durch besondere Einstellung der Okklusion das Überschreiten eines bestimmten Maximaldruckes verhindern. Der Bubble-Oxygenator, dessen Leistungsfähigkeit in früheren Arbeiten von MIEDERER und HOTZ untersucht worden war, wurde mit 1,5 ltr O_2 /min insuffliert. Der Thermostat, in dem sich die Niere und ein ausgiebiges Wärmereservoir in Form von Schlauchspiralen befand, gewährleistete mit einer Einstellung auf 38°C die Durchführung der Normothermie. Die

verwendeten Schläuche waren Plastiktygenschläuche. Auf Grund ihrer Elastizität wurden von der Zweirollenpumpe gleichmäßige Druckpulsationen auf sie übertragen. Das Schlauchsystem wurde nach jedem Versuch in 4 Waschstufen gereinigt und anschließend mit Luftdurchströmung getrocknet. Flowmesser, Kanülen und Meßzylinder wurden sterilisiert.

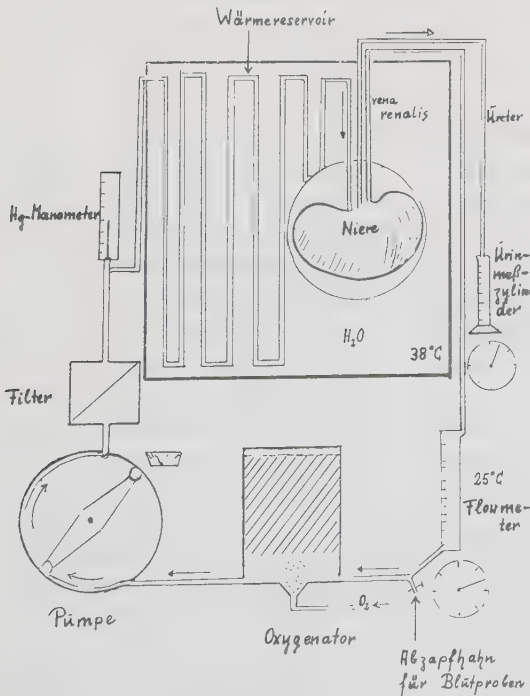


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Perfusionssystems

4.) Durchführung

a.) Spülperfusion

Unmittelbar nach der Kanülierung der Arteria renalis wurde bis zur endgültigen Perfusion an der Maschine eine milde Spülperfusion, wie wir sie nennen, durchgeführt. Die Spülflüssigkeit bestand zu halben Teilen aus Mannitol (20%-ig) und Ringerlösung. In das auf +4 Grad Celsius abgekühlte Gemisch wurden 2 ml Lique-min und 40 mg Urbason gespritzt. Mannitol sollte das Auftreten eines akuten Nierenversagens verhindern (SARRE 33).

b.) Das Perfusionsblut

Das verwendete Blut war meist homolog, in wenigen Fällen autolog. Es wurde aus der Arteria femoralis entnommen und vor der Perfusion mit 25.000 bis 50.000 I.E. Heparin und mit 40 mg Urbason versetzt. Wir haben grundsätzlich zu 4 bis 5 Teilen Blut, einen Teil Macro-dex hinzugefügt, weil nach KUSCHINSKY (19) mit Dextran eine Besserung der Mikrozirkulation zu erreichen ist. Der durchschnittliche Hämatokrit betrug 30 der üblichen Einheiten. Zur Einstellung der gewünschten Harnstoff-N-spiegel wurde apothekenfertige 30%-ige Urea-lösung verwandt. Bei den Urämieblutperfusionen haben wir die Nieren gesunder Hunde mit dem Blut urämischer Hunde durchströmt. Den Zustand der Urämie haben wir bei den Tieren auf drei Arten erreicht: 1.) durch beidseitige Ureterligatur, 2.) durch Exstirpation einer Niere und Ureterligatur bei der verbleibenden oder 3.) durch beidseitige Nephrektomie. Die Zunahme des Harnstoff-Stickstoffs in der so erzeugten Urämie wurde an einem Tier verfolgt: Am 1. Tag betrug die Konzentration 13 mg%, am 2. Tag 44 mg% und am 3. Tag 100 mg% .

c.) Messungen

c₁.) Definitionen

aa.) Der Perfusionsdruck = RR = Blutdruck wird in mmHg angegeben.

bb.) Flow = Nierendurchblutung in der Minute
[ml/min]

cc.) Peripherer Widerstand = PW = PRU; wird in der von THURAU und KRAMER (36) beschriebenen Methode als Quotient aus Perfusionsdruck und Minutendurchblutung verstanden.

$$\text{Einheit: } \left[\frac{\text{mmHg} \times \text{min}}{\text{ccm}} \right] = [\Omega]$$

dd.) Ausscheidungszahl = AZ = Quotient aus Harnausscheidung und Flow, zur Vergleichsmöglichkeit bei allen Nieren auf 100 ml Flow umgerechnet. Die AZ gibt also an, wieviel eine jede Niere bei einem Flow von 100 ml Harn ausscheiden würde. Die Größe haben wir eingeführt, weil wir damit eine gute Möglichkeit sahen, auch die Fälle als relative Steigerung der Harnproduktion deutlich zu machen, bei denen bei Flowabnahme die absolute Harnminutenproduktion konstant bleibt.

c₂.) Meßmethodik

Der Blutdruck wird mit einem Quecksilbermanometer gemessen. Der Flow wird im Stop-Flowmeter bestimmt, bei dem durch Abklemmen der Ausflußbahn aus gestoppter Zeit und abgelesenem Anstieg der Blutsäule im graduierten Steigrohr eine leichte Bestimmung der Durchblutung möglich ist. Die ausgeschiedene Harnmenge wird bis auf 0,1 ml genau gemessen und regelmäßig in Portionen zu 10 ccm dem Perfusionsblut wieder zugesetzt, um für den ganzen Perfusionsablauf eine Konstanz aller ge-

wünschten Blutspiegel zu erzielen. Die Harnstoffkonzentration wurde nach der von Boehringer angegebenen Farbtestmethode mit der Bio-Chemica-Test-Kombination ermittelt. Das Nierengewicht wurde vor und nach der Perfusion bestimmt. Die durchschnittliche Ischämiezeit betrug 20 Minuten.

ER G E B N I S S E

I. Harnstoffuntersuchungen bei den Perfusionen mit Normalblut, dem in wechselnder Höhe Harnstoff zugesetzt wird.

A. Die Wirkung des Harnstoffspiegels in seiner Gesamtheit

Nach der Aussondierung der Versuche, die entweder technisch mißlungen oder über den ganzen Versuchsablauf hinweg hämodynamisch nicht auswertbar waren, blieben die Ergebnisse, die an 10 Nieren gewonnen wurden. An diesen 10 Nieren wurden insgesamt 15 verschiedene Harnstoffspiegel durch Zugabe von apothekenfertiger 30%-iger Urealösung eingestellt. Die Höhe der erreichten Blutkonzentrationen lag zwischen 300 und 1750 mg% Harnstoff-N. Die Zeitspanne, in der die einzelnen Blutkonzentrationen auf die Niere einwirken konnten, lag zwischen minimal 40 und maximal 425 Minuten. Der Zeitpunkt, an dem die Harnstoffgaben verabreicht wurden, lag zwischen der 0. (d.h. unmittelbar vor Perfusionsbeginn) und der 445. Protokollminute.

1.) Der Flow

Die Größe des Flows am Ausgangspunkt und am Schlußpunkt des jeweiligen Harnstoffspiegels verhält sich folgendermaßen: In 8 der 15 Fälle, also in 58%, war der Flow abgesunken, und zwar durchschnittlich um 38%. In den restlichen 7 Fällen war er angestiegen, im Durchschnitt um 11%. Der entscheidende Faktor, ob Anstieg oder Abfall, war die Stelle, die der beobachtete Harnstoffspiegel im zeitlichen Verlauf der Perfusion einnahm. Lag bei einem Harnstoffspiegel der Schlußpunkt, an dem der Flow gemessen wurde, oberhalb der 375. Perfusionsminute, war ein Abfall des Flow eingetreten. Dieser Zusammenhang ist in der Abb. 2 veranschaulicht: Ausschließlich unterhalb der 375. Versuchsminute sind Flowanstiege zu registrie-

ren gewesen.

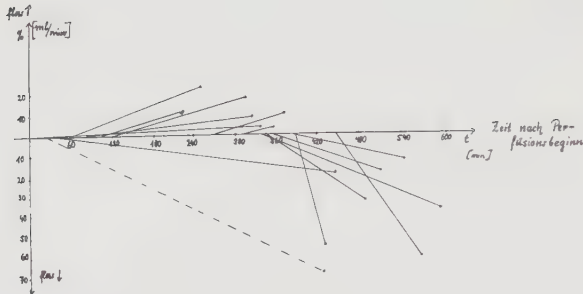


Abb. 2: Die prozentuale Veränderung des Flow in der Zeit bei den einzelnen Harnstoffspiegeln zwischen Anfangs- und Schlußpunkt. Bei allen frühen Schlußpunkten (vor der 375. Minute) Flowanstieg.

2.) Der vaskuläre Widerstand

a.) Der PRU (=PW) im Verlauf der Blutspiegel

Bei einer Drittelung der Versuchszeit ergibt sich, grob gesehen, folgendes Bild: Bei den Blutspiegeln, die in dem ersten Drittel liegen, ist der PRU am Ausgangspunkt höher als am Schlußpunkt. Im dritten Drittel ist dies umgekehrt, während im mittleren Drittel die Werte sich ungefähr die Waage halten. In der Abb. 3 sind alle Versuche mit ihren Widerstandsgrößen bei Ausgangswert und Schlußpunkt gegen die Zeit eingezeichnet. Beim Versuch J

zum Beispiel wurde in der 65. Minute eine Plasmakonzentration von 1350 mg% eingestellt. Der Ausgangswiderstand betrug 5 Ω . Dieser Blutspiegel wurde bis zur 250. Minute konstant gehalten. Der vaskuläre Widerstand am Schluß war um 34% auf 3,3 abgefallen. Beim Versuch N₂ wurde ein Blutspiegel von 800 mg% in der 445. Minute eingestellt und bis zur 555. Minute konstant gehalten. Der Widerstand war dabei von 4 auf 10 angestiegen. Als Beispiel für das mittlere Drittel mag der Versuch B₂ dienen, bei dem ein Spiegel von 700 mg% von der 310. bis zur 350. Minute gehalten wurde: Der Widerstand hatte sich in diesem Zeitabschnitt nicht verändert. In 2/3 aller Fälle ist der Widerstand am Schlußpunkt höher und zwar liegen die Steigerungen zwischen 9% und 187%. Viermal fällt der Widerstand und einmal bleibt er konstant.

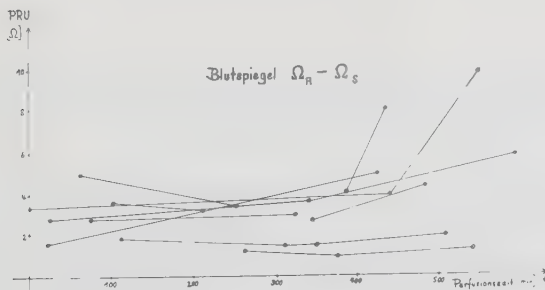


Abb. 3: Verhalten des Widerstandes in der Perfusionszeit. Die absoluten Werte des PRU bei Beginn und Schlußpunkt der einzelnen Harnstoffspiegel sind eingezeichnet und verbunden. Bei den Schlußpunkten ist der entsprechende Versuch angegeben.

b.) Der PRU im Verlauf der ganzen Normalblutperfusion mit Harnstoffzusatz

Bei den 10 Perfusionen mit Normalblut wurden die Widerstände bei Versuchsbeginn und dann alle Stunde fortlaufend errechnet. Nimmt man die Mittelwerte aus allen Versuchen, so ergibt sich: Der durchschnittliche PRU bei Beginn der Perfusion betrug $3,2 [\Omega]$; am Ende der ersten Stunde $3 [\Omega]$ und nach der 2. Stunde $2,3 [\Omega]$. Dazu folgende Tabelle (Abb. 4):

Zeit (in Stunden)	H _h - einfuß	1. St.	2. St.	3. St.	4. St.	5. St.	6. St.	7. St.
PRU	3,2	3	2,3	2,2	2,4	2,3	2,6	3,3

Abb. 4: Der Widerstand im Versuchsablauf ist an den einzelnen Zeitmarken angegeben, also beim Anschluß ans System, nach der 1. Perfusionsstunde usw.

Von der 2. Stunde bis zur 5. Stunde ist der mittlere Widerstand annähernd konstant. Dieses Plateau des niedrigen peripheren Widerstandes findet sich in nahezu allen Fällen. In der Abb. 5 sind die jeweils gefundenen höchsten Werte verbunden. Die niedersten Widerstände bleiben konstant. Von der 2. bis zur 5. und zum Teil auch bis zur 6. Stunde ist auch die Linie der höchsten Widerstände eine Waagerechte. Die Linie des jeweils höchsten Widerstandes beginnt bei $5,4$, steigt nach der ersten Stunde auf 6 und fällt dann auf das bereits erwähnte Plateau von der 2. Stunde an ab. Von der 6. Stunde an klettert sie erwartungsgemäß steil in die Höhe. Daß beim höchsten PRU-Wert der Erststundenwert über dem Anfangswert liegt, rührt daher, daß 4 Versuche vor dem in der 2. Stunde be-

ginnenden tiefen Plateau einen kleinen Gipfel in den ersten Stunden aufweisen. Anhand der Abb. 5 wird offensichtlich, daß die Versuche, was das Verhalten des vaskulären Widerstandes anbelangt, in drei Stadien eingeteilt werden können. Das erste Stadium reicht bis zur zweiten Stunde und ist das Stadium des initialen Widerstands-Abfalls. Das zweite, das Stadium des tiefen Plateaus, das bis zur 5. oder 6. Stunde reicht, wird gefolgt vom Endstadium der Versuche, in dem der Widerstand stark zunimmt. Auf diesem Hintergrund, der die Gesetzmäßigkeit, mit der die Hämodynamik der vorliegenden Perfusionen ablief, aufzeigt, vollzog sich die oben erwähnte Veränderung des PRU zwischen Anfangspunkt und Schlußpunkt bestimmter Blutkonzentrationen an Harnstoff-Stickstoff.

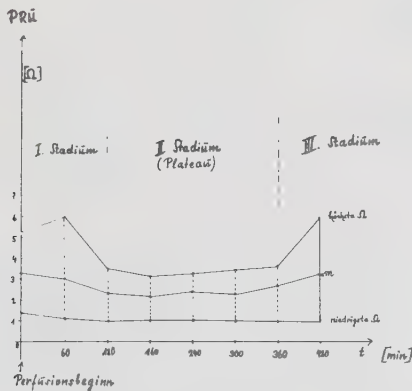


Abb. 5: An den einzelnen Stunden der Normalblutperfusionen mit Harnstoffzusatz sind eingezeichnet der jeweils höchste, niedrigste und der mittlere PRU aller Versuche und zu 3 Linien verbunden; zu beachten ist das PRU-Plateau.

c.) Die Veränderung des peripheren Widerstandes in der Zeiteinheit

Quantitative Abhängigkeiten der PRU-Veränderung (= Delta PRU) zeigt die Größe: Widerstandsänderung pro Minute. Sie ergab sich als das Verhältnis Widerstandsänderung zwischen Anfang und Schlußpunkt eines Spiegels dividiert durch seine Dauer. Es zeigte sich, daß bei den spät verabreichten Gaben bei kurzer Einwirkungsdauer die höchsten Widerstandszunahmen pro Minute auftraten. In Anlehnung an Abb. 5 hatten bei den früh beginnenden Spiegeln diejenigen, die am längsten dauerten, die höhere Widerstandszunahme zu verzeichnen als die kurzdauernden.

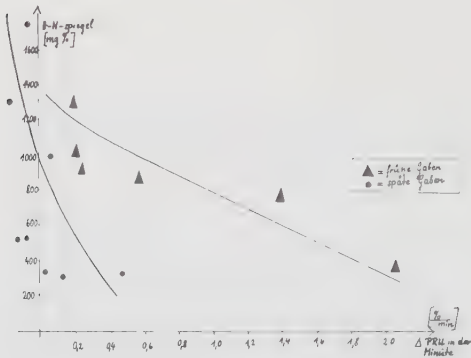


Abb. 6: Die Widerstandsänderung in der Minute bei den verschiedenen Harnstoffkonzentrationen. Die Blutspiegel bei frühen Harnstoffgaben und die bei späten sind eigens markiert.

Werden nur die Blutspiegel herangenommen, deren Anfangspunkte oberhalb der 5. Stunde liegen, so zeigt sich bei

den hier in Frage kommenden 6 Fällen, daß bei den kurz-
dauernden die Widerstandszunahme /Minute größer ist als
bei den langdauernden. Beispiele hierfür wären: Bei Ver-
such M: Anfangspunkt in der 380. Minute und Delta PRU/
min 2,0 bei einer Dauer von 50 Minuten. Bei Versuch N₂:
Zeitpunkt des Spiegelbeginns 445. Minute, Delta 1,3% /
min, Dauer 110 Minuten. Bei Versuch C₂: Beginn in der
375. Minute, Dauer 170 Minuten, Delta PRU 0,18% /min.
Die Beziehungen zwischen der Höhe der einwirkenden Harn-
stoffkonzentration und der Widerstandszunahme pro Minute
sind der Abb. 6 zu entnehmen. Nach ihrer Wirksamkeit
gliedern sich die Blutspiegel in zwei große Gruppen.
Einmal in die Gruppe der frühen und zum anderen in die
Gruppe der späten Anfangspunkte. Und in beiden Gruppen
zeigt sich, daß die Höhe des Harnstoffspiegels umgekehrt
proportional der Widerstandszunahme /Minute ist. Die Blut-
spiegel bei B₃, bei G, bei N₂ und M mögen als Beispiel
dienen. Bei ihnen läßt sich der Zusammenhang zwischen
der Höhe des Harnstoffspiegels und der Widerstandzunah-
me /Minute an folgender Zahlentabelle veranschaulichen.

Versuch	Harnstoffspiegel [mg %]	Δ PRU/min [%/min]
B _{III}	1030	0,21
G	875	0,56
N _{II}	793	1,36
M	360	2,04

Abb. 7: Anhand von 4 Beispielen wird gezeigt, daß bei
höheren Harnstoffkonzentrationen eine kleinere,
umgekehrt proportionale Widerstandszunahme in
der Minute auftritt.

Werden die verschiedenen Harnstoff-Stickstoff-Spiegel zu drei Konzentrationsgruppen zusammengefaßt, nämlich in die Gruppe 1 mit Konzentrationen von 0 - 400 mg%, die Gruppe 2 mit Konzentrationen von 401 - 800 mg% und die Gruppe 3 mit allen darüberliegenden Konzentrationen, so läßt sich bei der Gruppe 1 ein durchschnittlicher Widerstandsanstieg von 86%, in der Gruppe 2 von 30%, und in der Gruppe 3 von 24% finden. Ein ähnliches Bild gibt die Beziehung zwischen Harnstoffkonzentrationen und Widerstandszunahme / Minute. Bei den Harnstoff-Stickstoff-Spiegeln bis 400 mg% steigt im Durchschnitt der Widerstand 0,28 (% / min), bei den Spiegeln von 401 - 800 durchschnittlich um 0,27 (% / min) und bei der dritten Konzentrationsgruppe um durchschnittlich 0,13 (% / min). (Abb. 8)

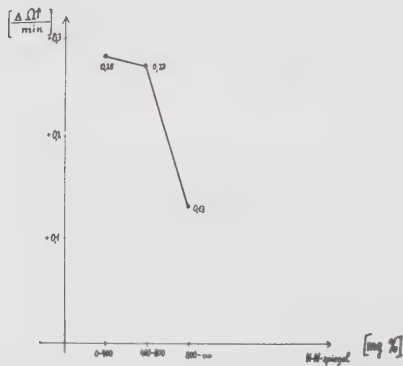


Abb. 8: Mittlere Widerstandsänderung in der Minute bei zu 3 Gruppen zusammengefaßten Harnstoff-Stickstoff-Spiegeln.

B. Besondere Reaktionen der Niere im Verlauf des eingestellten Harnstoffspiegels

Innerhalb der einzelnen Harnstoffspiegel zeigen sich bestimmte, regelmässig wiederkehrende Abläufe, die sich in Blutdruck-, Flow- und Diureseveränderungen kundtun.

1.) Sofortreaktion auf die Harnstoffgabe

Die gewünschten Blutspiegel wurden durch Applikation von apothekenfertiger 30%-iger Harnstofflösung erzeugt. Die Dosis der einzelnen Gaben betrug im Allgemeinen 10 ml, 20 ml, und 50 ml. Da die Antwort der Niere auf die Einzelgabe auch dann als gültig anzusehen war, wenn im späteren Versuchsablauf Komplikationen auftraten, die eine Verwertung des Versuches im Ganzen nicht angeraten erscheinen ließen, konnten für bestimmte Untersuchungen bis zu 13 Nieren betrachtet werden.

a.) Der Blutdruck

In 10 von 18 verwertbaren Messungen, also in 55%, fiel der Blutdruck unmittelbar nach der Harnstoffapplikation ab. Der höchste Abfall betrug 25%. In den restlichen 8 Fällen war der Abfall entweder nicht registriert worden oder nicht registrierbar. Viermal stieg der Blutdruck an, maximal um 5%. Die prozentuale Veränderung des Blutdrucks war nicht zu allen Zeitpunkten gleich. Die Abb. 9 zeigt die höchsten Blutdruckabfälle innerhalb der ersten 2 Versuchsstunden. Wie die Blutdruckreaktion abläuft, zeigt sich deutlich am Versuch "K": Bei der 345. Versuchsminute wurden 20 ml 30%-iger Ureälösung zugesetzt. Der Blutdruck betrug 140 mmHg und war bei der 350. Minute auf 121 mmHg abgesunken. Bei der 355. Minute hatte er wieder den Wert von 140 mmHg erreicht. Die Pumpendrehzahl war nicht verändert worden. Der Blutdruck war also unmittelbar nach der Verabreichung

von Harnstoff abgesunken - und die Höhe des Abfalls betrug 13%. Nach 10 Minuten war der Ausgangswert wieder erreicht.

Die verabreichte Harnstoffmenge - d.h. also im vorliegenden Fall: ob 10 oder 50 ml - war nicht ohne Einfluß auf die Höhe des Blutdruckabfalls geblieben. Bei dem oben bereits erwähnten, exakt feststellbaren zehnmaligen Absinken des Blutdrucks erzielten die 10 ml-Gaben einen Sturz des Blutdrucks um 8%, die 50 ml-Gaben dagegen um 20%.

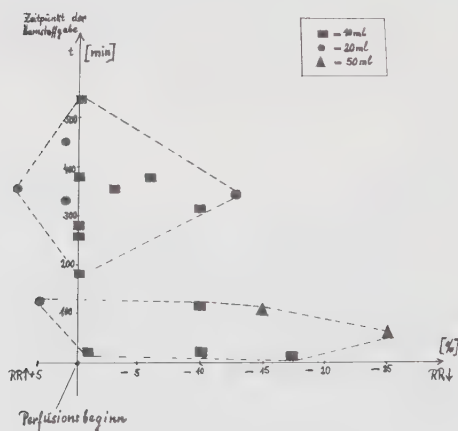


Abb. 9: Der akute Blutdruckabfall nach der Applikation in Beziehung zu deren Zeitpunkt nach Perfusionsbeginn. Innerhalb der ersten 2 Stunden ist der Abfall des RR höher. Die einzelnen Dosen sind gesondert markiert.

b.) Der Flow

Für das entsprechende Verhalten des Flows kann der Versuch B als Musterbeispiel dienen. Der bei ihm aufgetretene Zusammenhang zwischen Blutdruck, Flow und Widerstand ist in Abb. 10 festgehalten.

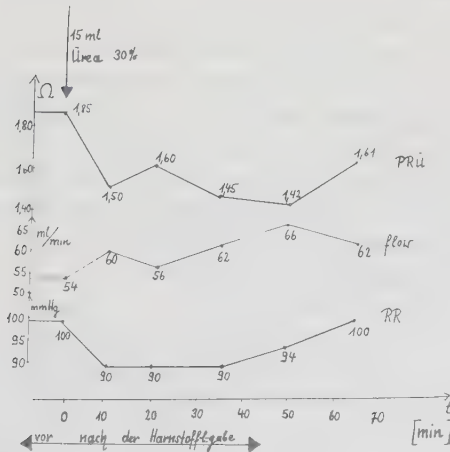


Abb. 10: Verhalten von Perfusionsdruck, Flow und vaskulärem Widerstand unmittelbar nach der Applikation von 15 ml 30%-iger Urealösung am Beispiel des Versuches B.

Bei der Harnstoffgabe betrug der Flow 54 (ml/min), 10 Minuten später 60 ml und 20 Minuten später 56 ml. Die entsprechenden Zahlen des Widerstandes sind 1,8, dann 1,5 und schließlich 1,6. In den Fällen, bei denen wegen der zum Teil außerordentlich flüchtigen Blutdruckwerte aus technischen Schwierigkeiten nicht in

gleicher Anzahl Druck- und Durchblutungsmessungen registriert werden konnten, mag ein sehr kurzes zwischenzeitliches Widerstandsminimum nicht erfaßt worden sein. Da dieser Mangel die Widerstandskurve nur geringfügig quantitativ verändern konnte, aber durchaus nicht qualitativ, wurde er in Kauf genommen.

c.) Der Widerstand

Werden jeweils die Harnstoffgaben bis zur 50. Minute ebenso wie die von der 51. bis zur 200. Minute und schließlich die über der 200. Minute zusammengefaßt, findet sich in der ersten Gruppe, also bei den frühen Gaben, als Mittelwert der akut einsetzenden Widerstandsminderung ein Wert von 10%, in der zweiten Gruppe, bei den der Zeit nach mittleren Applikationen ein Wert von 17% und bei den Spätgaben ein Mittelwert von 7% (Abb. 11).

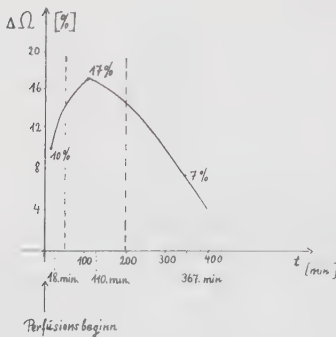


Abb. 11: Die Höhe des Widerstandsabfalls nach der Harnstoffgabe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Gabe. Dabei sind zu Gruppen zusammengefaßt die Gaben vom Perfusionsbeginn bis zur 50. Versuchsminute, ebenso die von der 51. bis zur 200. Versuchsminute und alle Gaben über der 200. Minute. Von jeder Gruppe ist der durchschnittliche Zeitpunkt aller Gaben und der durchschnittliche Abfall des PRU eingetragen.

2.) Hämodynamik während der osmotischen Diurese im Verlauf der Harnstoffspiegel

Der kurze Blutdruckabfall besitzt eine Parallele in der Harnausscheidung. In der Normalblutreihe trat auf die Verabreichung der Urealösung stets eine mächtige Diurese ein. Vor dem Anstieg der Harnminutenproduktion fand sich in 80% ein kurzzeitiges Absinken der Urinausscheidung. In der Mehrzahl hielt dieses Minimum 5 Minuten an. Absinken und Anstieg beginnen zwar bei Perfusionsdruck und bei der Urinausscheidung gemeinsam, zeigen aber im weiteren Verlauf, also in der Rückkehr zur Norm oder zu überschießenden Werten, keine genaue Kongruenz. In der Diurese läuft der ganze Vorgang schneller ab. So zeigte sich, daß beim Tiefstwert des RR in 60% die Harnminutenproduktion den Ausgangswert wieder überschritten hatte - und zwar bereits durchschnittlich um 293%. In den restlichen 30%, in denen tiefster Blutdruckwert und Minimum der Urinausscheidung zusammenfielen, betrug die Reduktion des Urinminutenwertes 34%.

Die osmotische Diurese, hervorgerufen durch die Einstellung des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels und eingeleitet mit einem kleinen Minimum der Harnausscheidung, trat mit zwei Typen in Erscheinung. Der Typ 1 ist die Diurese bei späten Harnstoffgaben. Das Maximum der Harnminutenproduktion wird ganz steil erreicht. Der Abfall danach gleicht einer Exponentialfunktion. Der Typ 2 findet sich als Antwort auf die frühen Harnstoffgaben. Bei ihm wird das Maximum langsam erreicht. Für den Typ 1 wird hier der entscheidende Abschnitt aus Versuch "K" gezeigt. Das Verhalten des Blutdrucks ist eingezeichnet. Das gleiche hämodynamische Verhalten findet sich aber auch beim Typ 2, für den hier der Versuch "O" steht. (Abb. 12 zeigt den Versuch "K" und Abb. 13 den Versuch "O"). Bei "K" beträgt die Zeit bis zum Erreichen des Urinhöchstwertes 15 Minuten, bei "O" 145 Minuten. Auf diese beiden Diureseformen wird später im

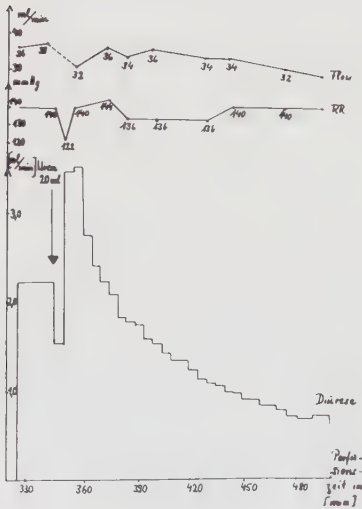


Abb. 12: Am Beispiel des Versuches " K " wird der Typ 1 (Typ der späten Ureagaben) der Diurese gezeigt. Aufgetragen ist PRU, Flow und Harnproduktion nach der Harnstoffgabe über dem dazugehörigen Zeitpunkt in der Perfusion.

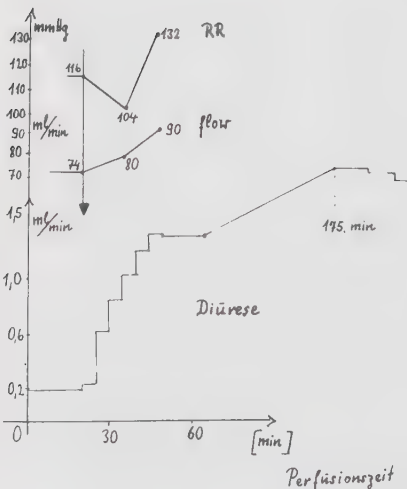


Abb. 13: Bei Typ 2 der Diurese (Typ der frühen Ureagaben) Hämodynamik und Harnproduktion im zeitlichen Verlauf.

Urämieteil nochmal genauer eingegangen.

Um die Beziehung zwischen Durchblutungsgröße und Urinausscheidung besser verdeutlichen zu können, wird hier die Größe (Harnminutenproduktion / Nierendurchblutung in der Minute) $\times 100$ eingeführt und als Ausscheidungszahl bezeichnet (siehe Methodik).

Hat eine Niere die Ausscheidungszahl 5, würde dies bedeuten, daß bei einem Flow von 100 ml 5 (ml / min) Urin ausgeschieden wurden. Bei konstantem Flow beweist ein Ansteigen der Ausscheidungszahl, daß die vorliegende Erhöhung der Harnminutenproduktion nicht direkt von der Durchblutungsgröße abhängig ist.

Der Vergleich zwischen der absoluten Höhe des peripheren Widerstandes bei der Harnstoffgabe und dem folgenden Anstieg der Ausscheidungszahl, lieferte das Ergebnis, daß sich die höchste prozentuale Zunahme der Ausscheidungszahl bei Widerständen zwischen 3 und 5 fand. Andererseits konnten die höchsten Steigerungen der Ausscheidungszahl gerade dort gefunden werden, wo bei der Harnstoffgabe der absolute Wert der Ausscheidungszahl sehr klein war. So fand sich beim Versuch "I" bei einem Ausgangswert von 1,3 (ml / min) eine Steigerung von 292%, beim Versuch K₂ dagegen nur eine Steigerung von 79% bei einem Ausgangswert von 5,8 (ml / min). Eine dritte Beziehung, nämlich der Vergleich zwischen den Ausgangswerten des PRU (=PW) und der Ausscheidungszahl zeigte, daß sich diese beiden Größen direkt proportional verhalten, also groß bei groß und klein bei klein. Damit ist bewiesen, daß Nieren mit niedrigem vaskulären Widerstand zu relativ höherer osmotischer Diurese in der Lage waren, weil sich bei ihnen eben die stärkste prozentuale Zunahme bei den kleinsten Ausgangswerten der Ausscheidungszahl fand. Beim Flow fand sich gegenüber dem einheitlichen Bild der Diuresesteigerung am Zeitpunkt des Urinmaximums ein ganz variables Verhalten.

Es konnte Flow-Anstieg, -Konstanz und -Abfall registriert werden. Der mittlere Anstieg betrug 20%, der mittlere Abfall 13%. Die Zunahme der Ausscheidungszahl verhielt sich geradezu reziprok. In den Fällen des Flow-Anstiegs betrug hier die Erhöhung 239%, bei konstantem Flow 397% und bei abnehmendem Flow 445%.

3.) Die Hämodynamik in der Reboundphase während eines Spiegels

Der letzte Abschnitt eines Blut-Harnstoffspiegels war das mögliche Auftreten einer Reboundphase. In 2 Versuchen, in dem Versuch "K" in der Normalblutreihe und in dem 17. Versuch in der Urämieblutreihe, fanden sich dafür zwei Modelle. Zur leichteren Orientierung wurden folgende Benennungen eingeführt: Bei Punkt A wird die Harnstofflösung appliziert. Bei Punkt E hat die, bereits vom Diuresemaximum abfallende Harnminutenproduktion wieder den Ausgangswert erreicht und bei Punkt R ist in der, nach Punkt E beginnenden Reboundphase, der Minimalwert erreicht. Die Meßergebnisse zu beiden Versuchen lauten: Diuresemaximum bei "K" 51% über dem Ausgangswert, Minimum bei Punkt R 88% unter dem Wert bei A oder E. Beim 7. Urämieversuch Maximum 32%, Minimum 86%. In diesem Rahmen liefen die hier interessierenden hämodynamischen Vorgänge ab. Beim Versuch K₂ lag der Widerstand beim Diuresemaximum 19% über dem Widerstand bei der Einstellung des Harnstoffspiegels. Der Widerstand bei Punkt E war 11% höher und bei Punkt R 14% höher als bei Punkt A. Beim 7. Urämieversuch war die Höhe des Widerstandes beim Diuresegipfel um 22% gegenüber dem Ausgangswert angestiegen. Bei Punkt E fand sich der gleiche Widerstand wie beim Urinmaximum und bei Punkt R übertraf der vaskuläre Widerstand den Ausgangswert um 41%. Die entscheidenden Ergebnisse waren also kurz folgende:

- 1.) In beiden Fällen war der Widerstand am Scheitel-

G. Die detaillierten Reaktionen eines Harnstoffspiegels im Zusammenhang mit seiner Gesamtwirkung einerseits und der allgemeinen Versuchshämodynamik andererseits

1.) Blutdruckabfall und PRU der Spiegel

Der akute Blutdruckabfall nach der Harnstoffgabe ist von Zeit und erzielter Blutkonzentration abhängig. Von einem ganz bestimmten Widerstandswert aus erfolgt einmal diese kurze Änderung des Perfusionsdrucks, zum anderen beginnt von hier aus die Veränderung des Widerstandes unter der Einwirkung eines ganz bestimmten Blutspiegels. Es zeigte sich nun folgender Befund: Bei den Blutspiegeln, deren Widerstand am Schlußpunkt unter demjenigen am Anfangspunkt liegt, findet sich der höchste vorkommende akute Blutdruckabfall, nämlich beim Versuch J; hier beträgt die Änderung des PRU zwischen Punkt A und S minus 34%, die Höhe des Blutdruckabfalls 25%. Im Mittel fällt bei Blutspiegeln mit absinkendem Widerstand der Perfusionsdruck um 12% nach der Harnstoffgabe. Bei den Spiegeln mit peripherer Widerstandszunahme erreicht der durchschnittliche Abfall nur 3,5%. Für die erstgenannte Gruppe stehen 5, für die zweite 8 Fälle.

2.) Blutdruckabfall und Widerstand in der gesamten Perfusion

Jeder Blutdruckabfall erfolgt an einem Zeitpunkt, der im hämodynamischen Gesamtablauf des Versuches seine ganz bestimmte Bedeutung hat. In der Abb. 15 sind über der Linie der alle Stunde eingetragenen mittleren Widerstände die jeweils an den entsprechenden Zeitpunkten registrierten Änderungen des RR eingetragen. Die Verbindungslinie der höchsten PRU-Veränderungen fügt sich ganz der Linie der mittleren Widerstände an. Auf die bereits erwähnten Stadien des Perfusionsablaufs im Normalblut bezogen,

heißt dies, daß im Anfangsstadium des allgemein sinkenden Widerstandes der Blutdruck tiefer abfällt und im Endstadium des ansteigenden Widerstandes nur noch gering abfällt oder bereits leicht ansteigt.

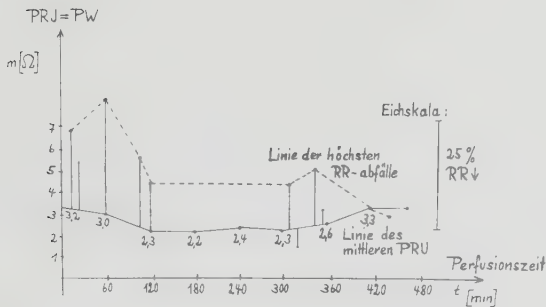


Abb. 15: Sofortreaktion des RR und allgemeine Hämodynamik der Normalblutperfusionen. Auf der Linie des mittleren PRU in der Zeit sind die gefundenen RR-Abfälle in % eingetragen.

II. Untersuchungen bei den Perfusionen mit Urämieblut, dem im Versuchsablauf Harnstoff zugesetzt wird.

A. Der Einfluß des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels in seiner Gesamtheit

Für die Beobachtung gesamter Harnstoffspiegel waren hier die Befunde von zwölf mit Urämieblut durchströmten Nieren zu verwenden. An diesen zwölf Nieren wurden insgesamt 21 verschiedene Harnstoff-Stickstoff-Spiegel eingestellt. Durch Zugabe von Harnstofflösung waren 9 Spiegel bedingt. Die beim Urämieblut naturgemäß von vornherein vorliegenden 12 Blutkonzentrationen wurden als Blutspiegel mit der Harnstoffgabe bei der Minute Null verstanden und mit den anderen, durch Applikation von Urealösung hervorgerufenen zusammengefaßt. Dadurch liegen bei den niedrigen Blutkonzentrationen mehrere, ungefähr gleichgroße Werte vor. Die insgesamt niedrigste Spiegelkonzentration betrug 45 mg% (nur endogener Harnstoff) und die höchste 2170 mg% (endogener + exogener Harnstoff). Der Zeitpunkt, an dem die Blutspiegel aufgebaut wurden, lag zwischen der nullten und der 525. Versuchsminute. Die Dauer der Spiegel betrug 20 bis 520 Minuten.

1.) Der Flow

Der Flow war in 90% der Fälle zwischen Anfangspunkt und Schlußpunkt des Spiegels abgesunken, im Rest angestiegen. Der geringste Flowabfall betrug 6%, der größte 78%. Zugenommen hatte die Durchblutung einmal um 6% und einmal um 18%. Der eine dieser beiden Flowanstiege fällt auf die Gruppe der von Versuchsbeginn an vorhandenen Blutspiegel, der andere, der 6%-ige, findet sich zwischen der 475. und 525. Versuchsminute, also in einer ganz kurzen Zeitspanne. Bemerkenswert ist, daß sich die beiden Befunde bei den zwei Nieren finden,

2.) Der vaskuläre Widerstand

a.) PRU-Veränderung zwischen A und S (Anfangs- und Schlußpunkt der Spiegel)

Die Widerstandsuntersuchungen zwischen Anfangs- und Schlußpunkt zeigten, daß, ganz analog zu den Flowmessungen, auf die 90% Flowabnahme 86% Widerstandszunahme fielen. In kleinem Unterschied zum Verhalten des Flow fand sich einmal Konstanz und zweimal Abfall des PRU. Die höchste Widerstandszunahme betrug 440%, die geringste 6%. Irgendeine klare und mehrmals wiederholte Differenzierung der Blutspiegel durch ihr Verhalten des Widerstandes zwischen Anfang und Schluß, etwa nach Zeitpunkt und Dauer, ergibt sich nicht. Das allgemeine Bild ist Erhöhung des PRU.

b.) Der Widerstand in der Urämieperfusion

Die speziell durch die Harnstoffspiegel bedingten Widerstandsänderungen finden sich innerhalb der Änderungen des Widerstandes, die sich allgemein über den Versuchsablauf bei den mit Urämieblut durchgeführten Nierenperfusionen kundtun. Der mittlere PRU, den die zwölf Nieren aus der Urämieblutreihe beim Anschluß ans System der Perfusion entgegenstellen, beträgt 3,2. Die Werte sind aus der nachstehenden Skizze zu entnehmen.

Abb. 17

Zeit (in Stunden)	H _a - schluß	1. St.	2. St.	3. St.	4. St.	5. St.
PRU	3,2	4,2	3,9	4,6	5,3	6,3

Da oberhalb der 5. Stunde viele Versuche beendet wurden, - und somit die sogenannten Mittelwerte immer mehr zu Einzelwerten würden, sind sie nicht aufgeführt. Der Erst-

stundenwert 4,2 liegt über dem Wert der 2. Stunde. Allerdings ist die Differenz zwischen 4,2 und dem Zweitstundenwert 3,9 im Vergleich mit den anderen Unterschieden zwischen den einzelnen Stunden so gering, daß in der ansteigenden Zahlenreihe der Mittelwerte allerhöchstens hier ein Plateau zu finden ist. Der Befund ist in Abb. 18 veranschaulicht.

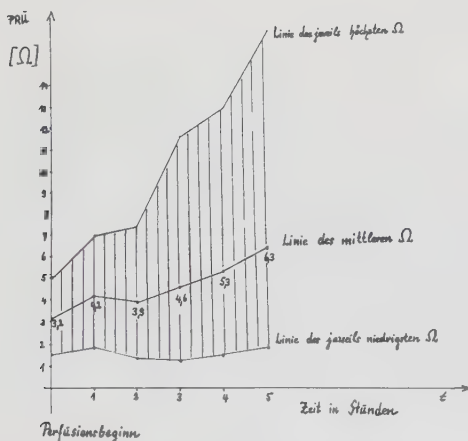


Abb. 18: Widerstand im Perfusionsablauf. Anfangs- und Stundenwerte sind eingetragen.

Die in dieser Abbildung ebenfalls eingezeichnete Verbindungslinie des jeweils niedrigsten Widerstandes läuft annähernd waagerecht. Die Verbindungslinie des jeweils höchsten Widerstandes dagegen steigt von Anfang an nach oben. Der höchste Widerstand beim Anschluß betrug 5,1 . Das war beim 16. Urämieversuch. Der höchste PRU der 5. Stunde lautet 16,2 (beim 9. Versuch). In dem Schwankungsbereich zwischen höchstem und niedrigstem Widerstand bei jeder Stunde findet sich analog zu den

Mittelwerten kein exaktes Plateau. Einen Abschnitt annähernder Widerstandskonstanz liefert, wie bereits erwähnt, nur die Zeitspanne zwischen der 1. und der 2. Stunde, allerhöchstens zwischen der 1. und der 3. Stunde. Aber selbst dieser Bereich liegt hoch und entschieden über dem Wert bei Beginn der Perfusionen.

Die Urämieperfusionen laufen also allgemein-hämodynamisch ohne besondere differenzierte Stadien ab.

c.) Widerstandsänderung in der Zeiteinheit

Bei der Untersuchung, von welchen Parametern die Höhe des Widerstandsanstiegs abhängt, zeigt sich, daß bei den spät eingestellten Blutspiegeln die Zunahme des PRU in der Minute um so größer war, je kürzer die Dauer war. Drei Blutkonzentrationen wurden nach der 7. Stunde eingestellt. Die Zahlenwerte dieser drei Fälle sind in der nachstehenden Tabelle eingetragen. (Abb. 19)

Versuch	Dauer des Spiegels	$\Delta\Omega$ /min
16 _{III}	190	0,03
10 _{II}	90	0,63
17 _{II}	20	1,75

Bei den Spiegeln von Perfusionsbeginn an läßt sich eine entsprechende Abhängigkeit nicht finden. Um den Einfluß klären zu können, den die Blutkonzentration an Harnstoff-Stickstoff auf die Widerstandsänderung in der Minute hat,

muß Folgendes berücksichtigt werden: Die endogenen Blutspiegel, also diejenigen mit der Harnstoffgabe bei der sogenannten Minute Null der Perfusion sind zugleich auch die niedrigen Spiegel. Die dort gefundenen Blutkonzentrationen liegen zwischen 45 mg% und 190 mg%. In diesem Bereich ließen sich keine dosisabhängigen Wirkungsunterschiede finden. Bei den acht durch späte Harnstoffgaben hervorgerufenen Spiegeln zeigen die vier, die eine Konzentration über 1000 mg% aufweisen, eine PRU - Zunahme von 0,3% / min, die restlichen vier mit Konzentrationen unter 1000 mg% eine Zunahme von 0,8% / min. Die Streubreite der Einzelwerte ist jedoch groß.

Werden die Blutspiegel analog zu der Normalblutreihe zu drei Konzentrationsgruppen zusammengefaßt, entdeckt man in der Gruppe I bis 400 mg% Harnstoff-Stickstoff 166% Steigerung - die Zeit der Einwirkung ist dabei vernachlässigt. In der Gruppe II bis 800 mg% finden sich 25% und über 800 mg% 17% PRU-Erhöhung. Bei der genaueren Widerstandszunahme in der Minute ergibt sich in der I. Gruppe 0,43% / min, in der II. Gruppe 0,45% / min und in der III. Gruppe 0,22% / min. Dazu Abb. 20 .

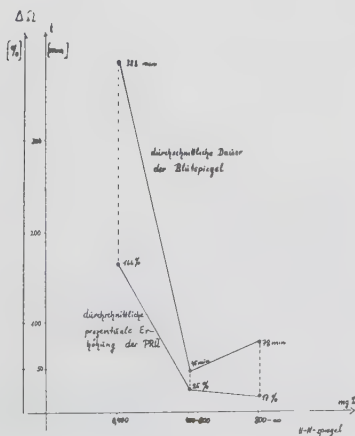


Abb. 20: Durchschnittliche PRU-Änderung und Dauer der Harnstoffspiegel, die zu Konzentrationsgruppen zusammengefaßt sind.

B. Besondere Reaktionen der Niere im Verlauf der verschiedenen Harnstoff-Stickstoff-Spiegel

1.) Sofortreaktion auf die Harnstoffgabe

a.) Der Blutdruck

Für das Verhalten des Blutdrucks unmittelbar nach der Harnstoffgabe waren an insgesamt neun Nieren zehn Fälle auswertbar. *) Auf die verschiedenen Harnstoffmengen, nämlich 10, 20, 50 oder 100 ml, war der Blutdruck in 60% abgefallen. Dreimal wurde keine Veränderung und einmal eine Erhöhung wahrgenommen. Die Höhe des Anstiegs betrug 5%. Der größte momentane Abfall unterschritt den RR-Ausgangswert um 27% und der kleinste um 5%. Der Zeitpunkt der Applikation war ohne großen Einfluß auf die Höhe der Blutdruck-Veränderung - oder genauer gesagt, zwischen der 200. und der 525. Minute erscheint keine wirkungsspezifische Zeitspanne. Es läßt sich nur feststellen, daß bei späten Gaben der Blutdruck-Abfall, wenn vorhanden, geringer ist als bei früheren. Eine klare, für alle Einzelfälle geltende Proportionalität gibt es jedoch nicht.

Deutlich dagegen ist die hämodynamische Abhängigkeit von der applizierten Dosis zu erkennen. Bei der Einstellung des höchsten überhaupt registrierten Blutspiegels von 2170 mg% (durch 100 ml Urea-Lösung) betrug der Blutdruck-Abfall 27%. Hierzu Abb. 21, in der die eingetretenen Blutdruck-Abfälle gegen die Dosis aufgetragen sind.

Die negative Blutdruckschwankung ist kurz. Beim 16. Versuch beispielsweise bewegt sich der RR von 124 mmHg nach Verabreichung von 20 ml Lösung auf 118 mmHg und hat nach 10 Minuten den Ausgangswert 124 wieder erreicht. Ähnlich

*) Der für Diuresemessungen und Messungen der absoluten Durchblutungshöhe unbrauchbare 12. Versuch konnte hier auch betrachtet werden.

auch der 12. Versuch: Blutdruck bei der Harnstoffgabe 128 mmHg, nach 6 Minuten 110 mmHg und nach 15 Minuten wieder 128 mmHg.

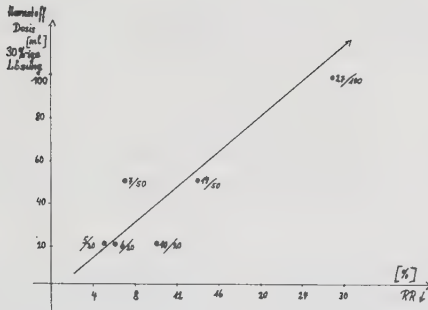


Abb. 21: Blutdruckabfall in Beziehung zur verabreichten Dosis.

b.) Der Flow

Ein entsprechendes rasches Wandlungsbild wie beim PRU wurde hier nicht registriert. Das auffälligste Bild zeigte sich gerade beim 12. Versuch, bei dem aus operationstechnischen Gründen nur ein Teil der Niere durchblutet wurde. Bei der Harnstoffgabe betrug der Flow spärliche 9 (ml / min), hatte sich aber dann 15 Minuten später, als der Blutdruck wieder auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt war, auf 20 (ml / min) erhöht.

c.) Der Widerstand

Für die akut einsetzende Widerstandsänderung zeigt die

Dosisabhängigkeit folgende Werte: Bei 20 ml betrug die durchschnittliche Verminderung 3,5%, bei 50 ml 7%. In dem einen Fall, in dem 100 ml appliziert wurden, erreichte sie 20%. Der Zeitpunkt der Applikation war ebenfalls nicht ohne Einfluß geblieben: Bei den sehr späten Gaben finden sich die kleinsten negativen Schwankungen. Hierzu Abb. 22. Erfasst sind hierbei nur die fünf Verminderungen des peripheren Widerstandes, gegenüber dreimaliger Konstanz und zweimaligem Anstieg.

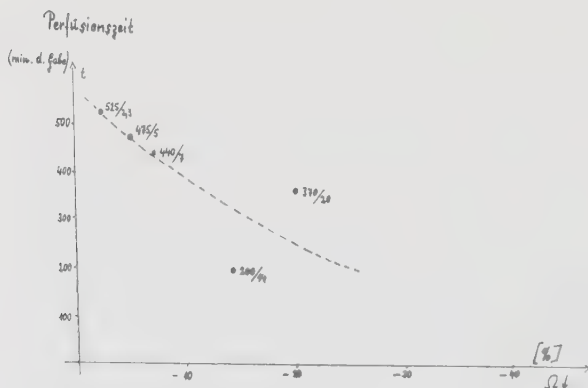


Abb. 22: Akute PRU-Änderung in Beziehung zum Zeitpunkt der Ureagabe.

2.) Hämodynamik und osmotische Diurese

Das von der Normalblutreihe her bekannte flüchtige Absinken der Urinproduktion fand sich hier in 2/3 der Fälle. Eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutdruckabfalles und der Abnahme der Urinausscheidung gab es nicht. So stieg

beim 8. Urämieversuch die Diurese sofort an, trotz des 27%-igen RR-Abfalles, während sich beim 13. Versuch ein Absinken des Perfusionsdrucks um 7% bei einer Reduktion der Harnmenge um 28% fand.

Das Diuresebild entsprach dem bei der Normalblutreihe erwähnten Typ 1, da es sich ja stets um Gaben nach der 200. Minute gehandelt hatte. Die von Anfang an bestehenden, endogenen Blutspiegel zeigten das Diuresebild vom Typ 2, für den sich bei den Normalblutperfusionen der Versuch "0" als Beispiel fand. Am Gipfel der Diurese ist der Widerstand in 70% angestiegen und zwar zwischen 4% und 87%. Beim 8. und beim 12. Versuch war der Widerstand tiefer und zwar im ersten Fall um 20%, im zweiten Fall um 62%.

Die Ausscheidungszahl war bei den bei der Urea-Applikation niedrigen PRU-Werten ebenfalls niedrig und bei den höheren deutlich vergrößert; bei den ganz hohen dagegen nahm sie bereits wieder ab. In Zahlen: Bei den Widerständen bis 5 Einheiten beträgt die Ausscheidungszahl durchschnittlich 0,7 ml / min, bei einem PRU zwischen 5 und 10 erreicht sie 9,6 ml / min und über einem PRU von 10 liegt das Mittel bei 2,6 ml / min. Andererseits findet sich bei einem Ausgangs-PRU unter 5 ein durchschnittlicher Anstieg der Ausscheidungszahl um 1900%. Erreicht der PRU einen Wert über 5, trat nur eine Vermehrung um 250% ein. Die Beziehung Urinausscheidung : Flow verschiebt sich also in unteren PRU-Bereichen am stärksten.

Die Beziehung zwischen dem Flow am Gipfelwert der Diurese und der entsprechenden Zunahme der Ausscheidungszahl verhält sich folgendermaßen: In den Fällen der Flow-Vermin- derung betrug die durchschnittliche Erhöhung der Aus- scheidungszahl 925%, bei Flow-Konstanz 248% und bei Flow- anstieg 264%. Beachtlich ist der Befund bei der Flow-

Abnahme. Dies besagt nämlich, daß im Verhältnis Urinausscheidung : Durchblutung die absolute und die relative Verkleinerung des Nenners zu den riesigen Erhöhungen des Quotienten führt.

3.) Die Wirkung der Harnstoffspiegel beim Anschluß ans Perfusionssystem

Bei den Urämieblutversuchen setzte die Urinausscheidung mit relativ niedrigen Werten ein und kletterte dann langsam nach oben bis zu einem Gipfelwert, der nach einer Zeit zwischen 35 Minuten im raschesten und 260 Minuten im längsten Fall erreicht wurde. Bei den Normalblutversuchen war es genau umgekehrt: Vom Ausgangswert trat ein Abfall ein, dessen Tiefstpunkt zwischen der 35. und der 240. Minute lag. Bei Normalblutperfusionen jedoch, bei denen die Harnstofflösung vor der 20. Minute zugesetzt worden war, trat ein Diuresebild ein, das genau dem Verhalten der Harnausscheidung zu Beginn der Urämieblutperfusionen entspricht. Es wurde nun untersucht, ob das Vorhandensein oder Fehlen von Harnstoff im Blut auch beim Perfusionsbeginn hämodynamische Varianten bedingt, deren augenscheinlichster Ausdruck zwei verschiedenartige Urinprotokolle sind.

Bei den hierzu heranzuziehenden 11 Urämieperfusionen beginnt die Harnproduktion dreimal nicht sofort mit dem Anschluß ans System. Somit gibt es zwei anfängliche Widerstandswerte, die mit dem Widerstand beim Maximum der Harnminutenproduktion zu vergleichen sind: 1.) den Widerstand am Anfang der Versuche und 2.) den Widerstand zu Diuresebeginn. Der PRU bei Versuchsbeginn steigt in 64% der Fälle bis zum Urinmaximum an, und zwar durchschnittlich um 82%. Der PRU bei Diuresebeginn dagegen steigt in 82% an, die durchschnittliche Erhöhung beträgt 73%. Zahlenbeispiele: Der 7. Urämieversuch beginnt mit

einem PRU von 1,6. Bei dem Gipfel der in Schwung kommenden Harnausscheidung, das ist nach 125 Minuten, beträgt sein Wert 5,4. Beim 16. Versuch findet sich ein Anfangs-PRU von 5,5. Die Harnausscheidung beginnt 25 Minuten später, der dazu gehörige Widerstand beträgt 2,0. Die Urinausscheidung hatte 20 Minuten später ihren Höchstwert erreicht, PRU hierbei 3,2. Zusammenfassend läßt sich also sagen: Bei den Perfusionen mit Urämieblut ist der Anstieg der beginnenden Harnausscheidung von einem Anstieg des vaskulären Widerstandes der Niere begleitet. Der Widerstand am erreichten Gipfel der Urinausscheidung ist höher als am Diuresebeginn.

Es erscheint zweckmäßig, die Normalblutperfusionen hier anschließend zu besprechen. Sechs Perfusionen beginnen ohne Harnstoffzusatz. Die Gaben erfolgen erst viel später. In allen 6 Fällen liegt der Widerstand am Minimum der in Schwung kommenden Harnausscheidung tiefer als der PRU zu Beginn der Perfusion. (Bei diesen 6 Nieren fallen Diuresebeginn und Versuchsbeginn zusammen). Bei den 5 Nieren mit anfänglicher oder sehr früher Harnstoffapplikation fällt der Widerstand vom Versuchsbeginn bis zum durchschnittlich nach 2 Stunden eingetretenen Diuresemaximum viermal ab, einmal bleibt er konstant. Gerade aber bei diesen 5 mit Harnstoff versetzten Perfusionen beginnt die Urinausscheidung ein paar Minuten nach Anschluß ans System; somit gibt es auch hier außer den Widerständen bei Versuchsbeginn gesonderte Widerstandswerte bei beginnender Urinausscheidung. Von diesen Werten aus, die unter den Werten beim Anschluß ans System liegen, tritt nun bis zu den Gipfeln in der Urinausscheidung dreimal eine Zunahme des Widerstandes ein. Für die Normalblutperfusionen gilt also: In den Fällen, bei denen die Urinausscheidung am Perfusionsbeginn zum abfallenden Typ gehört, fällt der PRU zwischen Urinausscheidungsbeginn und Urinausscheidungsminimum in 100%.

Dagegen findet sich beim ansteigenden Diuresetyp, vom Beginn der Diurese aus gesehen bis zum Maximum, in 60% eine Erhöhung des peripheren Widerstandes.

C. Die detaillierten Reaktionen eines Harnstoffspiegels in Zusammenhang mit seiner Gesamtwirkung einerseits und der allgemeinen Versuchshämodynamik andererseits

1.) Blutdruck-Abfall und PRU der Spiegel

Bei den Urämieperfusionen sind am Ende aller Blutspiegel die Widerstände in 86% gestiegen. Es liegen keine Ergebnisse vor über die Höhe der Blutdruckveränderungen beim abfallenden Widerstand eines Gesamtspiegels. Dagegen läßt sich Folgendes ablesen:

In den Fällen, in denen der Blutdruck nach der Harnstoffgabe abgefallen war, hatte sich der PRU des Harnstoffspiegels am Schlußpunkt um durchschnittlich 11% erhöht. Wo der Blutdruck-Abfall ausblieb, war eine durchschnittliche Widerstandserhöhung am Schlußpunkt um 34% festzustellen. Die 11% finden sich bei 5 Messungen, die durchschnittlich 34% bei 4 Messungen.

2.) Blutdruck-Abfall und PRU der Urämieperfusion

In Abb. 23 sind über der Verbindungslinie der mittleren Widerstände die gefundenen Blutdruckveränderungen aufgetragen. Die gefundenen Messwerte sind zwar sehr spärlich, aber es zeigt sich, daß beim höchsten aufgetragenen Widerstand, nämlich dem Wert der 7. Stunde, ein wesentlich kleinerer Blutdruckabfall als vorher auftritt.

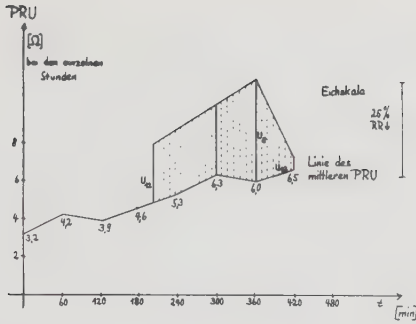


Abb. 23: Allgemeine Hämodynamik im Perfusionsablauf und RR-Abfall nach Ureagabe. Der RR-Abfall ist auf der Linie des mittleren PRU an der jeweiligen Perfusionsminute aufgetragen.

D I S K U S S I O N

1.) Hämodynamik der Normalblut- und Urämieblutperfusionen

a.) Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse ist ein Angelpunkt das verschiedene Verhalten des Widerstandes während der Harnstoffspiegel bei Normalblut- und Urämieblutperfusion. Die Größe "Widerstandsänderung in der Minute" gibt die klarste Auskunft. In den gleichen Konzentrationsgruppen an Harnstoff-Stickstoff finden wir im Urämieblut eine bedeutend höhere Zunahme des Widerstandes. Allerdings zeigt sich auch hier, daß bei den hohen Konzentrationen die Widerstandszunahme in der Minute geringer ist als bei den niedrigen. Zur Erläuterung diene die Abb. 24, in der die Verhältnisse in beiden Versuchsreihen dargestellt sind.

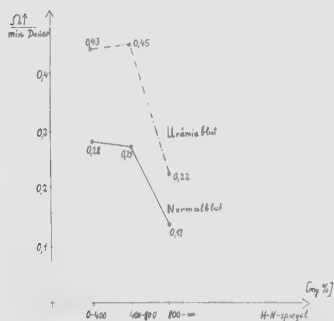


Abb. 24: Beziehung zwischen der Zunahme des peripheren Widerstandes der Niere in der Minute (Ordinate) und der Höhe der Harnstoffkonzentration des Perfusionsblutes (Abszisse). Urämieblut und Normalblut sind miteinander verglichen. Beidemale zeigt sich, daß der Harnstoff in deutlicher Dosiswirkungsbeziehung der perfusionsbedingten Widerstandszunahme entgegenwirkt.

Es läßt sich also sagen, daß im Urämieblut die durch den Harnstoff bedingte Widerstandsänderung auf der Ebene eines höheren PRU abläuft, als es im Normalblut der Fall ist.

Da in beiden Versuchsreihen die Widerstandszunahme bei den hohen Spiegeln nur ungefähr halb so groß ist wie bei den niedrigen Spiegeln, legen wir diesen Befund dahingehend aus, daß der Harnstoff eben die vaskuläre Resistenz der Niere senkt. PRU-Abnahme und Konzentrationszunahme sind hierbei einander proportional.

Daß jede den Widerstand senkende Substanz - in unserem Fall Harnstoff - im Urämieblut auf einen höheren PRU-Ausgangswert stoßen wird, zeigt die Abb. 25 deutlich.

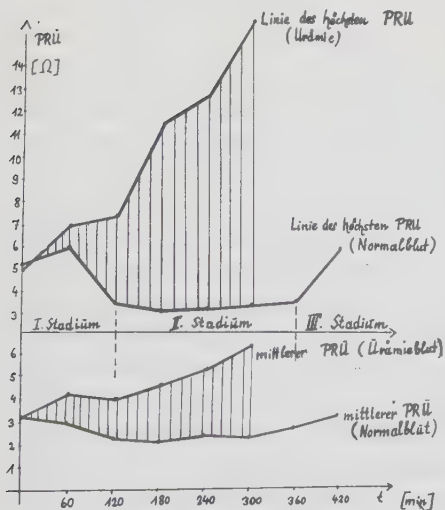


Abb. 25: Verlauf des Widerstandes bei Normal- und Urämieblutperfusion. Sowohl der jeweils höchste und der mittlere PRU am Beginn und nach jeder Perfusionsstunde ist aufgetragen. Im Urämieblut zeigt der PRU einen weit stärkeren Anstieg und läßt die im Normalblut deutliche Stadieneinteilung vermissen.

Hier sind die mittleren Widerstände bei den Perfusionen mit Normalblut mit denen der Urämieblutperfusionsen verglichen. Bei beiden Perfusionsarten ist der PRU beim Anschluß ans System gleich groß. Beim Normalblut tritt nach einem ersten Stadium eines zweistündigen höheren Wider-

standes ein tiefes Plateau auf, dessen PRU-Wert deutlich unter dem Anschlußwert liegt. Erst nach der 5. oder 6. Stunde tritt der bei allen isolierten Perfusionen zu erwartende Widerstandsanstieg ein. Da die Urämieblutperfusionsen eine derartige Stadieneinteilung vermissen lassen, ist vorauszusehen, daß sich fast bei allen Blutspiegeln Widerstandszunahme, also Flowabnahme, einstellen wird.

Bei den Normalblutversuchen dagegen, müssen alle Blutspiegel, die im ersten Stadium beginnen und im zweiten Stadium enden, Flowzunahme und Widerstandsabnahme aufweisen.

b.) Das Verhalten des Widerstandes während isolierter Organperfusion ist von mannigfachen Faktoren abhängig. Die Widerstandszunahme über den längeren Versuchsablauf - leicht ersichtlich an der Flow-Abnahme - mag durch Einengung der Strombahn wegen Embolisation mit verklumpten Erythrozyten und Thrombocyten, durch die GefäßVerstopfung mit Erythrocytenschlamm infolge der Pumpenreibung und schließlich durch Zunahme des Gewebsdruckes bedingt sein. (COUCH, CASSIE und MURRAY 7). Darüber hinaus werden im Perfusionsblut von Anfang an vorhandene oder gebildete Vasokonstriktoren ihre Wirkung entfalten. BAYLISS (4) und OGDEN (4)-zitiert nach CASSIE - vermuten einen temporären und einen permanenten Vasokonstriktor. Ein anfänglich stärker wirkender Vasokonstriktor, der nach den oben zitierten Autoren dem temporären entsprechen würde, könnte sehr gut das bei unseren Normalblutversuchen aufgetretene erste Stadium, in dem der Widerstand höher ist als im darauffolgenden mehrstündigen Plateau erklären. Ob die Abnahme des Widerstandes nach diesem von uns beschriebenen ersten Stadium durch zunehmende Wirkungslosigkeit eines temporären Vasokonstriktors oder durch

die vasodilatatorische Wirkung des Harnstoffs bedingt ist, können wir nicht beantworten. Auf jeden Fall muß betont werden, daß bei unseren Versuchen von Anfang an subnormale Flowwerte (THURAU und WOBER 38) vorlagen. Daß diese Tatsache auf einem erhöhten Gefäßtonus und nicht auf mechanischer Gefäßverlegung beruht, ließ sich dadurch zeigen, daß eben nach der Harnstoffgabe Widerstandssenkung auftrat. Damit haben wir uns eng an THURAU (36) und KRAMER (36) gehalten, die die verstärkt vorliegende Tonisierung durch die mittels Papaverin zu erzielende Gefäßerweiterung beweisen. Bei den gefäßtonisierenden Substanzen ist besonders an 5-Hydroxytryptamin zu denken, das in den Thrombocyten enthalten ist. Ebenso kann die Wirkung des Renin-Angiotensin-Mechanismus (THURAU und SCHNERMANN 37), den der Operationsschock auslösen kann (KUSCHINSKY 19), quantitativ nicht abgeschätzt werden. So führt nach HAMILTON, PHILLIPS und HILLER (13) bei Hunden ein traumatischer Schock zu enormer Abnahme des renalen Flow. Die Einschaltung einer Lunge in das Perfusionssystem bringt zur Beseitigung der Vasokonstriktoren keinen endgültigen Fortschritt. (KUPFER, THOMPSON und PITTS 18).

c.) Die beim Vergleich des Normalblutes und Urämieblutes wesentliche Frage ist, 1.) wieso die Urämieblutperfusionen grundsätzlich höhere PRU-Werte aufweisen und 2.) wieso sich bei ihnen keine typische, vom Widerstandsverlauf her gegebene Stadieneinteilung treffen läßt. Der erhöhte Widerstand wird, wie wir vermuten, durch die außer dem Harnstoff im Urämieblut vorhandenen Stoffe bedingt. Der Harnstoff jedenfalls scheint es nach unseren Versuchsergebnissen nicht zu sein. Auskunft darüber, ob der gefäßverengende Stoff unter Phenolkörpern, organischen Basen oder Elektrolyten gesucht werden soll oder ob auch hierfür das immer noch nicht gefundene sogenannte "Urämiegift" (SARRE 33) anzuschuldigen ist, konnte aus der Literatur nicht

entnommen werden. Die Möglichkeit einer verstärkten Serotoninwirkung auf Grund starken Thrombocytenzerfalls kann genauso angenommen werden wie eventuell ein unter Urämiebedingungen verstärkt auftretender "THUPAU-Mechanismus".

2.) Die Harnstoffwirkungen im Normalblut und Urämieblut

Die Urämieblutperfusionen zeigen eine Form der Harnausscheidung, die dem bereits erwähnten Diuresetyp 2 entspricht. Daß dieser Typ nicht durch das Urämieblut, sondern durch den Harnstoff bedingt ist, glauben wir dadurch beweisen zu können, daß frühe Harnstoffgaben im Normalblut denselben Diuresetyp hervorgerufen haben. Im Urämieblut steigt der Widerstand vom Beginn bis zum Maximum der Harnausscheidung in 82% an. Bei den Normalblutfällen, die eine frühe Harnstoffgabe aufweisen, also den Diuresetyp 2 zeigen, steigt der Widerstand in 60% bis zum Gipfel der Urinproduktion an, während bei allen Normalblutversuchen, die ohne künstlichen Harnstoffzusatz beginnen, der Widerstand am Tiefstwert der sich einspielenden Harnausscheidung unter dem PRU zu Beginn der Harnproduktion liegt. Daraus schließen wir, daß der Harnstoff seine ihm eigenen Reaktionen in beiden Blutarten auszulösen vermag. Die Tatsache, daß wir in beiden Blutreihen nach der durch den Harnstoff bedingten osmotischen Diurese eine Reboundphase finden konnten, führen wir als weiteren Beweis dafür an. Ganz typisch ist, daß hier im Urämieversuch der Widerstand in der Reboundphase wesentlich steiler ansteigt als im entsprechenden Normalblutversuch. Ebenso bewegt sich der akute Blutdrucksturz unmittelbar auf die Harnstoffgabe in beiden Versuchsreihen in ungefähr der gleichen Größenordnung.

3.) Wirkungsmechanismus des Harnstoffs

Die widerstandssenkende Wirkung des Harnstoffs äußert sich, wie wir zeigen konnten, einmal akut und klar sichtbar unmittelbar nach der Harnstoffgabe in Blutdruckabfall. Die widerstandssenkende Wirkung über lange Zeit, also im Verlauf der Blutspiegel läßt sich meist nur daran erkennen, daß bei höheren Blutspiegeln die bei den Perfusionen automatisch auftretende Widerstandszunahme geringer gehalten wird als bei den niedrigen Blutspiegeln. Die Sofortwirkung ist also stets direkt, die Langzeitwirkung überwiegend indirekt ablesbar. Eine absolute Senkung des Widerstandes am Ende des Harnstoffspiegels unter den Ausgangswert gelingt uns eigentlich nur bei den Normalblutversuchen, während im Urämieblut eben eine den Widerstandanstieg abschwächende Wirkung festzustellen ist.

Eine endgültige Antwort auf die Frage, wie nun im Genaueren der Harnstoff die vaskuläre Resistenz der Niere herabsetzt, ist schwer zu geben. Die Möglichkeit, daß der akute Blutdruckabfall auf einem flüchtigen Verdünnungseffekt beruht, der durch die Zugabe von 10, 20 oder 50 ml Harnstofflösung bedingt sei, scheiden wir aus folgenden Überlegungen aus:

1.) Die Harnstofflösung wurde unmittelbar hinter der Niere appliziert und hatte also bis zum Eintritt in die Niere den Stop-Flowmeter, den Oxygenator, die Rollpumpe und das Blutwärmereservoir zu passieren. Bei einem Perfusionsvolumen von 500 ml ist ein nach 20 ml Harnstofflösung auf diesem Wege noch spürbarer Verdünnungseffekt kaum glaubhaft. Ganz allgemein könnte der Verdünnungseffekt nur im praeglomerulären Abschnitt wirksam werden. Nach der Ablehnung der "cell separation theory" (PAPPENHEIMER 29) sind derart geringe mechanische Ursachen für Widerstands-

änderungen im Autoregulationsbereich der Niere kaum an-
zunehmen.

2.) Im Versuch "K" haben wir 300 ml Ringerlösung und 500
ml Dextranlösung am Schluß des Versuches auf einmal ins
System gebracht. Der hier erwartete Verdünnungseffekt ver-
mochte den Widerstand aber lediglich um 8% zu senken.

Für den Ausschluß eines Verdünnungseffektes bei Langzeit-
wirkung über Harnstoffspiegel hin gelten dieselben Gründe.
Dazu kommt noch, daß gerade bei unseren Urämieversuchen
die Blutspiegel zwischen 400 und 800mg%, die also durch
Zugabe von Lösungen erzielt worden waren, sogar eine et-
was höhere Widerstandszunahme in der Minute aufzeigen,
als sie bei den Spiegeln bis 400 mg%, bei denen keine Ver-
dünnung vorliegen konnte, da sie ja endogen bedingt waren,
auftrat. STRAUB (34) und BÖTTCHER (34) haben am isolierten
Muskel im Bad einer Urealösung Kontraktionshemmungen fest-
gestellt. Diese Kontraktionshemmung machen sie von der Zu-
gabegeschwindigkeit der Lösung und ihrer Konzentration ab-
hängig. Sie geben zwei Phasen an: Unmittelbar nach der Be-
rührung mit Harnstoff tritt die erste Phase ein, die in
einer sehr starken bis totalen, aber reversiblen Kontrak-
tionshemmung besteht. Danach steigt die Kontraktionsfähig-
keit wieder an - wenn Lösungen geringerer Konzentration
verwendet sind, erreicht sie den Ausgangswert wieder, bei
Lösungen höherer Konzentrationen bleibt sie darunter. Im
weiteren Verlauf tritt nun wieder eine langdauernde par-
tielle Kontraktionshemmung ein. Wenn sich diese von STRAUB
(34) am Froschschenkel festgestellten Ergebnisse auf die
Gefäßmuskulatur der Niere übertragen lassen, könnte so-
wohl die bei unseren Versuchen unmittelbar nach der Harn-
stoffgabe auftretende, kurzzeitige, sehr starke Wider-
standsabnahme als auch die PRU-Depression über längere
Zeit hin erklärt werden.

Ob der von STRAUB (34) aufgezeigte Mechanismus auf die Nierengefäße übertragen werden kann, muß Diskussionsgegenstand bleiben. Dafür, daß Harnstoff eine Gefäß-erweiterung in der Niere hervorruft, haben sich schon frühere Autoren ausgesprochen - so ROY im Jahre 1881, weiterhin RATHERY, der sich für eine speziell an der Nierenschlagader auftretende Gefäßveränderung im Sinne einer Erweiterung ausspricht und schließlich GLEY, der eine renale Vasodilatation bei allgemeinem Ansteigen des Blutdruckes betont. (Nach CUPARENCU zitiert).

Bei Forschungsarbeiten über die pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs (CUPARENCU, GROSU und BIRSAN 8) ließ sich am isolierten Duodenum der Ratte nach Harnstoff-zusatz eine Unterbindung der Spontanmotilität und eine Erschlaffung feststellen.

Bei Untersuchungen am Kreislaufapparat von Hunden fand sich nach intravenöser Harnstoffinjektion eine Blut-drucksenkung, die weder durch Vagotomie noch durch Atro-pinisierung verhindert werden konnte. (CUPARENCU, GROSU, TOMUS und BIRSAN 9)

In einer dritten Arbeit betont CUPARENCU (10) ausdrück-lich, daß trotz der sonst für die blutdrucksenkende Wir-kung des Harnstoffs bestehende Tachyphylaxie bei rascher Harnstoffinjektion stets ein Blutdruckabfall eintritt. Da CUPARENCU und POPESCO (von CUPARENCU zitiert) die hypo-tensive Wirkung des Harnstoffs auf die Gefäßerweiterung zurückführen, nehmen wir an, ihre Beobachtungen könnten durchaus bei der isolierten Hundeni-ere Gültigkeit haben.

Wie hat man sich nun den Angriff auf das Gefäßsystem vor-zustellen?

STRAUB (34) läßt für seine erste Phase der Kontraktions-hemmung am Froschschenkel die Möglichkeit aufkommen, die

aufgetretene Erscheinung könne rein osmotischer Ursache sein. Für die zweite Phase der langdauernden, partiellen Kontraktionshemmung hält er die osmotische Wirkung des Harnstoffs nicht verantwortlich, da ja zu dieser Zeit der Muskel bereits mit Urea gesättigt ist. Hier sei eine intrazelluläre Hemmung der Interaktion von Actin und 1-Myosin anzunehmen. BARANY (2) dagegen diskutiert bei der Harnstoffwirkung generell die Interaktionsinhibition. CUPARENCU stellt zwei Alternativen: 1. Der Harnstoff wirkt direkt auf die Gefäßwände ein. 2. Der Harnstoff wirkt durch Freisetzung gefäßerweiternder Substanzen. Für eine Dilatation durch direkten Angriff an der Gefäßwand selbst treten MARSHALL und SHEPHERD (21) ein. CUPARENCU dagegen neigt zur Ansicht, der Harnstoff würde aus bestimmten Organen vasodilatatorische Stoffe freisetzen. Dieser Gesichtspunkt kann für isolierte Nierenperfusionen natürlich nur dann Gültigkeit haben, wenn bewiesen werden kann, daß die Niere vasodilatatorische Stoffe zu produzieren in der Lage ist. Die andere Möglichkeit, daß aus den Blutmastzellen verstärkt Histamin frei wird, ließe über die vasodilatatorische Wirkung des Histamins (KUSCHINSKY 19) eine Senkung des PRU leicht verständlich erscheinen. Allerdings müßte dann Harnstoff zu den Histaminliberatoren zu rechnen sein, und gerade das schließt CUPARENCU durch genaue Untersuchungen des Histaminspiegels aus. Somit halten wir einen direkten Angriffspunkt an der Gefäßmuskulatur der Niere für die nahestehende Erklärung.

4.) Harnstoffwirkung und allgemeine Nierenhämodynamik

Die hämodynamischen Reaktionen auf den Harnstoff sollen kurz innerhalb der Funktionen des Nierenkreislaufes betrachtet werden. Die akute Widerstandsänderung nach der Harnstoffgabe vollzieht sich bei unseren Versuchen in

dem Druckbereich, in dem die Niere ihren Kreislauf selbst steuert (90 - 250 mmHg nach THURAU und KRAMER 36). Daß bei dekapulierten Nieren die Autoregulation erhalten bleibt, haben MILES, VENTOM und WARDENER (25) bewiesen. Die Selbststeuerung des Nierenkreislaufes geschieht durch Steigerung des Widerstandes bei Druckerhöhung. (OCHWADT 26). Lokalisiert wird die Autoregulation nach der von THURAU und WOBER (38) und THURAU und KRAMER (36) vertretenen myogenen Theorie in der präglomerulären Gefäßmuskulatur. Wir behaupten nun, daß bei Zusatz von Urealösung die plötzlich in den Gefäßen auftretende hohe Harnstoffkonzentration eine starke muskulotrope Wirkung entfaltet, ähnlich der durch Papaverin bedingten Vasodilatation. (THURAU). Wenn dann nach der Sammelrohrpassage, nach dem Aufbau eines Harnstoffpools im Mark (KLÜMPER, ULLRICH und HILGER (16) und nach gründlicher Verteilung der Harnstofflösung im Blut sich ein Konzentrationsausgleich zwischen Nierengewebe und Blutgefäßsystem eingependelt hat, mag dies der Grund dafür sein, daß die akute Senkung des Widerstandes zurückgeht und ungefähr wieder die Ausgangswerte erreicht werden. Die in unseren Versuchen gefundene papaverin-ähnliche Wirkung des Harnstoffs legt die Vermutung nahe, die extrem hohen, unter Lebensbedingungen in dieser Höhe nie auftretenden Harnstoffkonzentrationen könnten die Autoregulation der Niere ausschalten. Gerade aber die Tatsache, daß wir besonders hohe Dosen verwendet haben, spricht nach THURAU und KRAMER ganz allgemein für die muskulotrope Wirkung einer Substanz (THURAU und KRAMER 36). Dieselben Autoren weisen auf intrarenale Blutungen hin; denn die präglomeruläre Gefäßerweiterung ist Ausdruck des wegfallenden Selbstschutzes, der ja sonst durch die Autoregulation gewährleistet ist, und läßt Gefäßzerreißen erwarten. Auch dieses morphologische Substrat können wir an unseren Perfusionen demonstrieren. So zeigen histologische Untersuchungen, die Professor K. ELSTER (Universi-

tätsklinik Erlangen) für uns an zwei mit hohen Harnstoffspiegeln perfundierten Nieren durchgeführt hat, schön diesen Befund und können als weiterer Hinweis für die gefäßlähmende und die Autoregulation beseitigende Harnstoffwirkung aufgefaßt werden. Dieser Fragenbereich war jedoch nicht Gegenstand unserer Untersuchungen und soll deshalb nur als Hinweis auf mögliche Beziehungen verstanden werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über die Untersuchungen berichtet, die an 25 isolierten bei Normothermie in einem Pumpenoxygenatorsystem perfundierten Hundenieren angestellt wurden, um die Wirkung des Harnstoffs auf die Hämodynamik der Niere zu bestimmen. 13 Nieren wurden mit dem Blut gesunder und 12 Nieren mit dem Blut urämischer Spendertiere durchströmt. Es fand sich:

1. Sowohl im Normalblut wie im Urämieblut senkt der Harnstoff den peripheren Widerstand der Niere, einmal akut nach der Harnstoffapplikation und zum anderen im gesamten Verlauf der Harnstoff-Stickstoff-Spiegel.

2. Die Urämieblutperfusionen zeigen einen anderen hämodynamischen Ablauf als die Normalblutperfusion. Diese Verschiedenheit ist nicht harnstoffbedingt. Die Ursache dafür wird in der nephrotoxischen Wirkung irgendeines Faktors aus den Nicht-Harnstoff-Bestandteilen des urämischen Blutes vermutet.

Literaturverzeichnis

- 1) BARANY M. u.
K. BARANY
Polyelektrolyte als Interaktions-
Inhibitoren und die Bedeutung von
Ca und Mg für die Aktin- Myosin-
Interaktion
Biochim. biophys. Acta 41 (1960) 204
- 2) BARANY M. u.
W. TRAUTWEIN
Die Hemmung der Aktin-L-Myosin-
Interaktion in lebenden und extra-
hierten Muskeln durch Urea
Biochim. biophys. Acta 45 (1960) 317
- 3) BASKIN M. u.
S. KATZ
Normothermic perfusion of the isolated
kidney
Surg., Gynec., Obstet. 117 (1963) 161
- 4) BAYLISS I. u.
E. OGDEN
"Vasotonins" and the pump- oxygenator
kidney preparation
J. Physiol. 77 (1932 - 33) 34
- 5) BUCHBORN E.
Klinik der Harnkonzentrierung und Ver-
dünnung
Internationales Diurese- Symposium,
Springer Verlag 1959
- 6) CASSIE G.,
N. COUCH,
G. DALMIN u.
J.E. MURRAY
Normothermic perfusion and replanta-
tion of the excised dog kidney
Surg., Gynec., Obstet., Boston, Mass.
109 (1959) 721
- 7) COUCH N.,
G. CASSIE u.
J.E. MURRAY
Survival of the excised dog kidney
perfused in a pump- oxygenator system
Surg., Gynec., Obstet., Boston, Mass.
44 (1958) 666

- 8) CUPARENCU B.,
L. GROSU u.
E. BIRSAN
Untersuchungen über die pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs auf Organe mit glatter Muskulatur
Acta biol. med. germ. 6 (1961) 117
- 9) CUPARENCU B.,
L. GROSU,
L. TOMUS u.
E. BIRSAN
Untersuchungen über die pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs auf den kardiovaskulären Apparat
Acta biol. med. germ. 6 (1961) 123
- 10) CUPARENCU B.,
L. GROSU u.
J. ZAGREANU
Die pharmakodynamische Wirkung von Harnstoff auf Blutkreislauf und Atmung nach intravenöser Dauerzufuhr
Acta biol. med. germ. 6 (1961) 202
- 11) FREUDE J.
Die Wirkung verschiedener Diuretika (Lasix, Harnstoff, Mannitol) an der isolierten Hundeniere bei Normalblut- und Urämieblutperfusion in Normothermie.
Dissertation, Erlangen, 1968
Persönliche Mitteilungen
- 12) GRUPP G. v.
Der Einfluß des Arterien- und Venendrucks auf die Nierendurchblutung
Med. Gesellschaft, Freiburg, Sitzung vom 10. Juli 1956
- 13) HAMILTON P.,
PHILLIPS u.
A. HILLER
Duration of renal ischemia required to produce uremia
Amer. J. Physiol. 152 (1948) 517 - 522

- 14) HEINTZ R.,
F. GÖRLITZ u.
E. SCHNEIDER
Untersuchungen über die renale Harnstoff- und Inulinausscheidung bei akutem Harnstoffanstieg im Serum
Klin. Wschr., Heidelberg, 34. J.
(1956) 1227

- 15) HOTZ K.J.
Sauerstoffverbrauch, Excesslaktat, anorganisches Phosphat sowie Glucosestoffwechsel an der isoliert perfundierten Hundeniere unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische in tiefer Hypothermie.
Dissertation, Erlangen, 1968
Persönliche Mitteilungen

- 16) KLÜMPER J.D.,
K.J. ULLRICH u.
H.H. HILGER
Das Verhalten des Harnstoffs in den Sammelrohren der Säugetiere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267
(1958) 238

- 17) KRAMER K.,
K. THURAU u.
P. DEETJEN
Hämodynamik des Nierenmarks I + II
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270
(1960) 251, 270

- 18) KUPFER SH.,
D. THOMPSON u.
R. PITTS
The isolated kidney and its response to diuretic agents
Amer. J. Physiol., NY, 167 (1951) 703

- 19) KUSCHINSKY G. u.
H. LÜLLMANN
Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart,
(1967)

- 20) LIEMANN F. u.
E. HELD
Über die Ursachen des akuten Nierenversagens, studiert an der isolierten perfundierten Warmblüterniere
Zeitschrift für die ges. experimentelle Medizin, Hamburg, (1967) 351

- 21) MARSHALL B. u.
J. SHEPHERD
zitiert aus: No. 9 Literaturver-
zeichnis
Amer. J. Physiol. 197 (1959) 312
- 22) MAUDE D. u.
G. WESSON
Renal water reabsorption during
saline and urea osmotic diuresis
in the dog
Amer. J. Physiol. 205 (1963) 477
- 23) MERRILL J.P.
Die Behandlung der Niereninsuffi-
zienz
Urban und Schwarzenberg, München,
Berlin (1959)
- 24) MIEDERER S.
Die Hämoglobinausscheidung und die
Beeinflussung der Nierenfunktion
durch Hämolysat an der isoliert
perfundierten Hundeniere bei 15° C.
Dissertation, Erlangen, 1967
Persönliche Mitteilungen
- 25) MILES B.E.,
M. VENTOM u.
H. de WARDENER
Observations on the mechanism of
circulatory autoregulation in the
perfused dog's kidney
J. Physiol. 265 (1957) 112
- 26) OCHWADT B.
Zur Selbststeuerung des Nieren-
kreislaufes
Pflügers Arch. ges. Physiol. 262
(1956) 207
- 27) OCHWADT B.
Nierendurchblutung und Diurese
Internationales Symposium, Leitung:
Schwiegk H., Springer Verlag, 1959

- 28) OCHWADT B. Internationales Symposium über
u. a. Diurese und Diuretika
Wschr. deutscher Medizin, Stuttgart,
85. J. (1960) 186
- 29) PAPPENHEIMER J.R. Hematocrit ratio of blood within
u. W.B. KINTER mammalian kidney and its signifi-
cance for renal hemodynamics
Amer. J. Physiol. 185 (1956) 377
- 30) PAQUET K.J. Experimentelle Untersuchungen zur
Funktion der isolierten Niere bei
pulsatorischer und kontinuierlicher
Perfusion
Bruns, Beitrag zur klin. Chirurgie,
Bonn (1965)
- 31) PAQUET K.J. Methodik und Hämodynamik der extra-
korporalen Perfusion und Leistung
der isolierten Niere
Bruns, Beitrag zur klin. Chirurgie,
13 (1965) 211
- 32) REUBI F. Die Bestimmung der Nierendurchblu-
tung beim Menschen. Die klinische
Bedeutung des Verfahrens.
Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für Innere Medizin, Bern,
(1949/50)
- 33) SARRE H. Nierenkrankheiten
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

- 34) STRAUB R. u.
M. BÖTTCHER
Zur Hemmung der Muskelkontraktion
durch Urea
Pflügers Arch. ges. Physiol.
(1963) 207
- 35) THURAU K. u.
P. DEETJEN
Die Diurese bei arteriellen Druck-
steigerungen
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274
(1962) 567
- 36) THURAU K. u.
K. KRAMER
Weitere Untersuchungen zur myogenen
Natur der Autoregulation des Nieren-
kreislaufes
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269
(1959) 77
- 37) THURAU K. u.
J. SCHNERMANN
Die Natriumkonzentration an den
Macula-densa-Zellen als regulieren-
der Faktor für das Glomerulumfiltrat
Klin. Wschr. 43 (1965) 410
- 38) THURAU K. u.
E. WOBER
Zur Lokalisation der autoregulativen
Widerstandsänderungen in der Niere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274
(1962) 553
- 39) ULLRICH K.J. u.
K.H. HIERHOLZER
Physiologie der Niere
in: Nierenkrankheiten von H. SARRE
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

L e b e n s l a u f

Am 8. September 1943 wurde ich in Augsburg als 1. Sohn von Helmut und Maria Gölitze geboren. Von 1949 - 1953 besuchte ich die Volksschule in Augsburg, anschließend war ich 9 Jahre Schüler am Humanistischen Gymnasium St. Stephan ebenfalls in Augsburg, wo ich 1962 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1962/63 habe ich in Erlangen mit dem Medizinstudium begonnen und nach 11 Fachsemestern, darunter 2 Auslandssemester in Innsbruck, wiederum in Erlangen das medizinische Staatsexamen abgelegt. (Juli 1968).

Im Anschluss daran habe ich die Ergebnisse meiner Doktorarbeit zusammengestellt. Die Experimente zu dieser Arbeit habe ich zusammen mit Herrn Jürgen Freude im Labor der Chirurgischen Klinik Erlangen unter Anleitung von Herrn Oberarzt Dr. Bünte durchgeführt.

Im Nov. 1968 habe ich im Stadtkrankenhaus von Haunstetten mit der Medizinalassistentenzeit begonnen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
